Sur quelques dérivés cétoniques de la quinoléine et leurs produits de réduction

1948

André PUGIN

Sur quelques dérivés cétoniques de la quinoléine et leurs produits de réduction

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Fribourg pour l'obtention du grade de Docteur ès Sciences

par

ANDRÉ PUGIN d'Echarlens (Gruyère)

Accepté par la Faculté des Sciences de l'Université de Fribourg (Suisse) sur la proposition de MM. les Professeurs H. DE DIESBACH et L. CHARDONNENS.
Fribourg, le 4 novembre 1948.

Le Doyen :
A. MULLER

A la mémoire
de mes chers parents

Le présent travail, commencé au printemps 1945, a été exécuté sur le conseil et sous la direction de Monsieur le Professeur de Diesbach. Que mon maître veuille bien trouver ici l'expression de ma gratitude pour l'attention bienveillante et judicieuse qu'il m'a toujours prêtée.

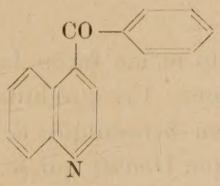
Ma reconnaissance va aussi à Messieurs les Professeurs Chardonnens et Giovannini qui m'ont témoigné leur intérêt au cours de mes études.

INTRODUCTION

Parmi les composés hétérocycliques à un atome d'azote, la quinoléine et ses dérivés, du fait de leurs relations avec les alcaloïdes du quinquina (quinine, cinchonine) et des strychnées (strychnine, brucine), ont fait l'objet de nombreuses études qui se poursuivent à l'heure actuelle. Il n'est qu'à feuilleter les derniers numéros des « Chemical Abstracts » pour se rendre compte de l'actualité des recherches dans la série quinoléique, qui, toutes ou presque, ont comme but de synthétiser un antidote spécifique de la malaria.

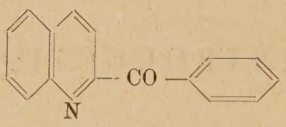
Si les composés quinoléiques simples, halogénés, hydroxylés, aminés, carboxylés, ont été étudiés, le plus souvent dans le cadre de la recherche de produits physiologiquement actifs, les dérivés cétoniques de la quinoléine, par contre, ne semblent pas avoir éveillé particulièrement l'esprit des chercheurs. Aussi, me suis-je proposé dans cette thèse, l'étude de quelques dérivés cétoniques de la quinoléine, portant ensuite mon intérêt sur leur réduction.

Jusqu'en 1908, on ne connaît, dans la littérature chimique, aucune cétone dérivée de la quinoléine. Les premiers, *Remfry* et *Decker* [1] obtinrent par l'action de l'ester cinchonique sur le bromure de phénylmagnésium, la 4-benzoyl-quinoléine (A) :

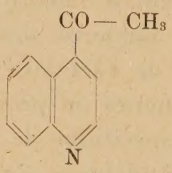


(A)

Plus tard, *Besthorn* ([2]) réussit à préparer la 2-benzoyl-quinoléine en condensant le chlorure de l'acide quinaldique avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium d'après la méthode de *Friedel* et *Crafts* :

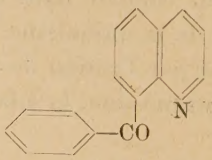


Puis en 1912, *Kaufmann, Peyer* et *Kunckler* ([3]), faisant agir des organomagnésiens sur le nitrile de l'acide cinchonique, synthétisèrent la 4-benzoyl-quinoléine (A) et la 4-acétyl-quinoléine (B) :



(B)

Toutes les cétones ainsi formées ont leur groupement cétonique lié au cycle pyridique de la quinoléine. *Howitz* et *Köpke* ([4]) en 1913, préparèrent les premiers à partir de l'aldéhyde 8-quinoléique par une synthèse de *Grignard* et par oxydation subséquente du carbinol formé, la 8-benzoyl-quinoléine :



Howitz obtint de la même façon la 8-acétyl-quinoléine et la 8-quinolyl-éthyl-cétone. Ces produits ont leur groupement cétonique lié au noyau benzénique de la quinoléine. Il est curieux de constater que *Howitz* qui se préoccupait de préparer des cétones quinoléiques n'ait pas appliqué la réaction de

Grignard à l'aldéhyde 6-quinoléique dont il relate la préparation dans une communication précédente des « Annalen der Chemie » (5).

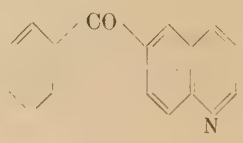
Il faut encore noter l'existence d'une 2-méthyl-3-benzoyl-quinoléine (6), d'une 2-méthyl-6-benzoyl-quinoléine (7) et d'une 2-méthyl-8-benzoyl-quinoléine (8), ainsi que les travaux de *Matsumara* (9) qui ont abouti à la synthèse de la 5-acétyl-8-oxyquinoléine et de la 5-benzoyl-8-oxyquinoléine.

PARTIE THÉORIQUE

A. — Synthèses de Skraup

Un fait frappe de prime abord lorsqu'on considère les travaux déjà exécutés dans le domaine des cétones quinoléiques ; c'est qu'on n'ait pas songé à la méthode de *Skraup* dans leur préparation. A première vue, en effet, la synthèse de *Skraup* semble le chemin le plus facile pour conduire à des benzoyl-quinoléines dont le groupement cétonique serait lié au noyau benzénique de la quinoléine.

Je me suis proposé, comme première synthèse, celle de la 6-benzoyl-quinoléine (I) :



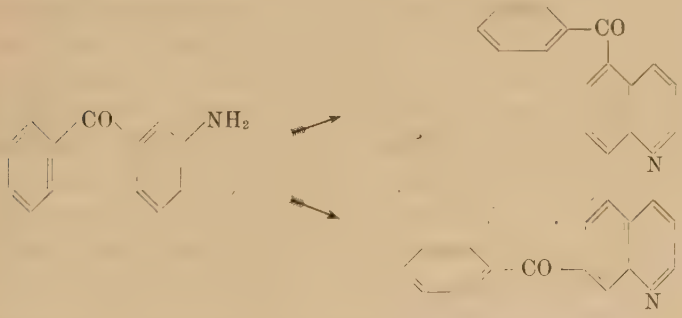
(I)

Pour y parvenir, j'ai effectué une synthèse de *Skraup* sur la 4-amino-benzophénone. La 6-benzoyl-quinoléine ainsi formée donne, cristallisée dans la ligroïne, des plaques blanches, p. de f. 60,5°-61,5°, et dans l'alcool dilué de longues aiguilles blanches fondant entre 39° et 40° et contenant une molécule d'eau.

La 6-benzoyl-quinoléine donne un picrate fondant à 222°, une phénylhydrazone fondant à 184° et une oxime fondant à 200°. Je ne suis pas parvenu à en faire la semicarbazone.

Le rendement de la synthèse de *Skraup* sur la 4-amino-benzophénone est environ de 50 %. L'adjonction d'acide borique, ou le remplacement du nitrobenzène par l'acide arsénique comme oxydant, ne se sont avérés d'aucune utilité ; j'ai même remarqué une fois une légère diminution du rendement lors d'un essai en présence d'acide borique. Les meilleures conditions de cette synthèse de *Skraup* sont celles données dans le « *Gattermann* » pour l'obtention de la quinoléine à partir de l'aniline.

Suivant les mêmes voies, je pensais arriver à des résultats identiques en effectuant la synthèse de *Skraup* sur la 3-amino-benzophénone. Je pouvais m'attendre évidemment à la formation de deux isomères :



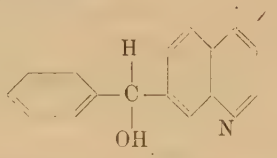
la 5-benzoyl-quinoléine et la 7-benzoyl-quinoléine.

En fait, je n'ai jamais isolé qu'un seul produit fondant entre 126° et 127° et avec un rendement de 5,2 %. La constance des points de fusion que j'ai remarquée dans les différentes portions de l'extraction à l'éther m'induit à penser que ce produit n'est formé que d'un seul isomère.

Je me suis efforcé d'améliorer ce rendement déplorable, mais la synthèse de *Skraup* effectuée en présence d'acide arsénique ou de m-nitrobenzophénone comme oxydant, a donné un rendement en benzoyl-quinoléine de 2 à 3 %, que la présence d'acide borique relevait à 4 %. Devant ces résultats peu encourageants, j'ai renoncé à déterminer la position où s'était faite la condensation du groupement benzoyle sur

la quinoléine et n'ai pas exécuté sur ce produit les réductions que j'ai opérées sur la 6-benzoyl-quinoléine.

Pourtant, en vue de préparer un produit de réduction du type quinolyl- phényl-carbinol :



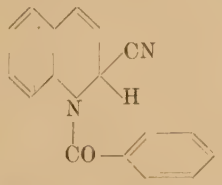
j'ai soumis, par ailleurs, le 3-amino-diphényl-carbinol à la synthèse de *Skraup*. Si les exemples sont nombreux de synthèses de *Skraup* effectuées sur des aminophénols, il n'en est aucune, à ma connaissance, effectuée en présence d'un groupe alcoolique. Dans le cas présent, je n'ai pu isoler aucun produit de réaction du type attendu. Je pensais d'abord que la cause en était due à la distillation à la vapeur d'eau en solution alcaline qui semble altérer le mélange réactionnel. En effet, après cette distillation, le mélange réactionnel n'est plus soluble qu'en infime partie dans les acides dilués. Mais en essayant l'extraction à l'éther du mélange réactionnel, je pus me convaincre que les seuls produits formés sont des corps fondant à des températures élevées, impossibles à cristalliser, insolubles dans l'alcool. Il est vrai que le traitement plus doux de l'extraction à l'éther sauvegarde le caractère basique du mélange réactionnel et que les produits sont encore solubles dans les acides. Il ne subsiste plus de traces du produit de départ.

Doit-on imputer au groupe alcoolique, à sa trop facile oxydabilité, ou à la position 3 du substituant laquelle s'avère si défavorable lors de la synthèse de *Skraup* sur la 3-aminobenzophénone, ou encore à la présence simultanée de ces deux facteurs, la cause de cet échec ? Seul un travail systématique sur ce sujet pourrait nous en donner la réponse.

B. — Synthèses de Friedel et Crafts

Je ne me suis pas borné à la seule synthèse de *Skraup* en vue de préparer des benzoyl-quinoléines. Le mauvais rendement de la présumée 5 ou 7-benzoyl-quinoléine m'incitait à essayer d'autres méthodes de synthèse.

On sait, d'après les travaux d'*Engler* et *Rosumoff* [10] et de *Wolffenstein* et *Hartwich* [11], qu'il est impossible d'employer la pyridine ou la quinoléine à des synthèses cétoniques de *Friedel* et *Crafts*. Il est vrai que certains substituants, peu nombreux, influencent suffisamment un atome d'hydrogène de la quinoléine pour permettre son remplacement par un radical acide. C'est ainsi que *Matsumara* [9] a réussi à condenser le chlorure d'acétyle, de chloracétyle et de benzoyle sur la 8-oxyquinoléine, et que *Borsche* et *Groth* [12] ont condensé le chlorure d'acétyle sur la 5, 7-diméthyl-quinoléine. Je ne voudrais pas passer sous silence, non plus, les très intéressants travaux de *Reissert* [13] repris récemment par *Rupe* [14, 15, 16]. *Reissert* est parvenu, par action du chlorure de benzoyle sur la quinoléine en présence de cyanure de potassium, à synthétiser une 1-benzoyl-2-cyano-1,2-dihydro-quinoléine.



Les synthèses de *Friedel* et *Crafts* ne s'effectuant pas entre la quinoléine et le chlorure de l'acide benzoïque, il semblait indiqué d'employer le chemin inverse, c'est-à-dire, partir du chlorure d'acide de la série quinoléique et le condenser avec benzène, par exemple.

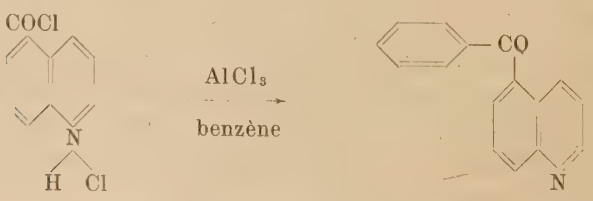
Späth et *Spitzer* [17] se sont occupés des chlorures d'acide de la série pyridique et quinoléique, matériel intéressant

comme point de départ de synthèses d'alcaloïdes. Ils infirment à cette occasion les observations faites par *Meyer* [18], et signalent, lors de l'action du chlorure de thionyle sur l'acide picolique, nicotique et cinchonique, la formation de *chlorhydrate du chlorure d'acide*, lequel est plus ou moins stable, et non point seulement du chlorure d'acide comme l'admet *Meyer*.

D'autre part, *Wolffenstein* et *Hartwich* [11] remarquent que la synthèse de *Friedel* et *Crafts* entre le chlorure de nicotyle et le benzène, échoue lors de l'emploi de produits très purs, mais qu'elle réussit par l'adjonction d'une certaine quantité de chlorure de thionyle. A ce sujet, il serait intéressant de rechercher si c'est bien le chlorure de thionyle qui catalyse la condensation et non le chlorure d'étain dont *Besthorn* [19] signale la présence dans le chlorure de thionyle technique.

Dans la série de la quinoléine, seule la 2-benzoyl-quinoléine a été synthétisée à partir du chlorure de l'acide quinaldique [2], et *Kräntzlein*, dans son ouvrage « Aluminiumchlorid in der organischen Chemie » édit. 1932, p. 39, oppose cette réaction qui se passe avec un groupement carboxylique en position ortho avec un azote tertiaire, à l'impossibilité d'employer à des synthèses cétonique le chlorhydrate du chlorure de l'acide anthranilique. *Besthorn* ne fait part d'aucune difficulté lors de la synthèse de la 2-benzoyl-quinoléine.

C'est ainsi que je pensais synthétiser la 5-benzoyl-quinoléine par la méthode de *Friedel* et *Crafts :*



Je préparai l'acide 5-carboxy-quinoléique d'après *Ablov* [20]. Je crois intéressant de signaler la formation d'un picrate très

soluble de cet acide, fondant à 237°, n'en ayant trouvé aucune description dans la littérature.

Par traitement au chlorure de thionyle à chaud, j'obtins le chlorure de l'acide 5-carboxy-quinoléique en cristaux fondant vers 255°. Insoluble dans la plupart des dissolvants neutres tels que le benzène, le sulfure de carbone, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, soluble uniquement dans le nitrobenzène à chaud et le chlorure de thionyle, ce produit doit être le chlorhydrate du chlorure d'acide. C'est en vain que j'essayai d'isoler l'amine tertiaire en distillant son chlorhydrate sous le vide.

Les synthèses de *Friedel* et *Crafts* tentées sur ce chlorure d'acide ne donnèrent aucun résultat, que j'eusse opéré dans le benzène à froid ou à chaud, dans le benzène en présence de chlorure de thionyle ([11]), ou dans le benzène et le nitrobenzène à chaud. Jamais je ne notai la formation d'acide chlorhydrique et n'isolai dans les produits de réaction, rien qui par la formation d'un picrate insoluble indiquât la présence d'une benzoyl-quinoléine.

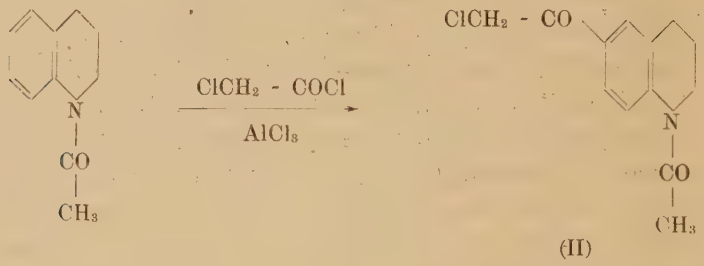
Je n'ai pas étudié le comportement d'autres chlorures d'acides quinoléiques vis-à-vis de la synthèse de *Friedel* et *Crafts*, mais je suis persuadé qu'un travail approfondi dans ce domaine aboutirait à des résultats théoriques et pratiques intéressants.

C. — Travaux sur la tétrahydroquinoléine

C'est par la voie détournée de mes recherches sur la réaction de *Friedel* et *Crafts* dans la série de la quinoléine que j'ai abordé la famille des tétrahydroquinoléines, et par là-même les premiers produits de réduction utiles au but cherché.

En 1909, *Kunckell* ([21]) avait réussi à condenser le chlorure de chloracétyle, non pas avec la quinoléine, mais avec la

tétrahydroquinoléine acétylée sur l'azote, et à former la 6-chloracétyl-N-acétyl-tétrahydroquinoléine (II) :



(II)

Deux perspectives s'ouvraient au regard de cette synthèse ; d'une part, la possibilité d'effectuer une synthèse de *Friedel* et *Crafts*, non pas en partant du chlorure de chloracétyle mais du chlorure de benzoyle, sur une tétrahydroquinoléine que j'aurais oxydée ultérieurement en quinoléine, d'autre part, la possibilité de synthétiser la 6-acétyl-quinoléine.

Je me suis attaché à ces deux problèmes, sans avoir pu malheureusement les résoudre complètement. Mais avant de les exposer, je suis contraint d'ouvrir une parenthèse et de faire part des observations que m'ont suggérées les travaux de *Kunckell*.

Je résume brièvement ceux-ci :

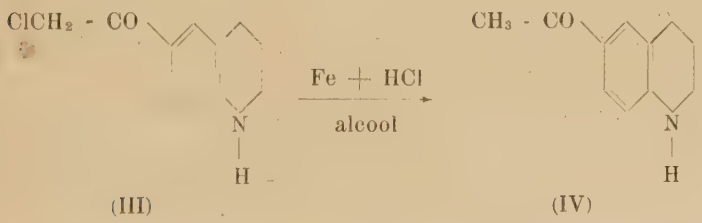
Kunckell et *Vollhase* ([22]), par une réaction de *Friedel* et *Crafts*, condensent le chlorure de chloracétyle avec la N-acétyl-tétrahydroquinoléine. Pour déterminer la position de la condensation, ils oxydent la chaîne chloracétylée par l'eau oxygénée en solution alcaline ([23]) et obtiennent un acide carbonique inconnu de la N-acétyl-tétrahydroquinoléine de point de fusion 187°. Ils formulent alors leur intention d'oxyder les trois N-acétyl-, 6-, 7-, et 8-méthyl-tétrahydroquinoléines pour obtenir un terme de comparaison, mais je n'ai trouvé aucun travail subséquent de *Kunckell* ou d'autres auteurs qui ait trait à ces oxydations. Dans le *Beilstein* XXII, 58, l'acide 6-carboxy-tétrahydroquinoléique est décrit et le produit p. de f. 187° obtenu par *Kunckell* en est donné comme

le dérivé acétylé sur l'azote ; mais on chercherait en vain dans la littérature des recoupements permettant d'établir solidement une parenté entre les deux composés en question.

Dans les « Berichte der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft » ([24]), quelques mois plus tard, *Kunckell* pense apporter la preuve de la position 6 du reste chloracétylé en s'appuyant sur le fait que « la chloracétyl-tétrahydroquinoléine soumise à l'action de vapeurs nitreuses, donne une nitrosamine mais pas de dérivé nitré ni en position 6 ni en position 8 ». Il en infère que la position 6 doit être occupée par le groupe chloracétylé.

Ces considérations, ajoutées à l'échec de réactions que j'avais entreprises sur le groupe chloracétylé avec des amines et sur lesquelles je reviendrai, m'ont fait douter de la position indiquée par *Kunckell* dans la condensation et m'ont induit à la vérifier et à l'établir définitivement.

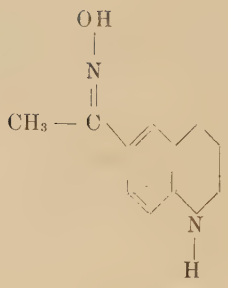
Je me suis adressé pour cela à la transposition de *Beckmann* que j'effectuai sur l'oxime de l'acétyl-tétrahydroquinoléine obtenue facilement par élimination du chlore dans le groupe chloracétylé du produit (III). Cette réduction s'opère par la poudre de fer et quelques gouttes d'acide chlorhydrique en milieu alcoolique dilué, d'après *Matsumara* ([9]) avec un rendement de 95 %/o :



(III) (IV)

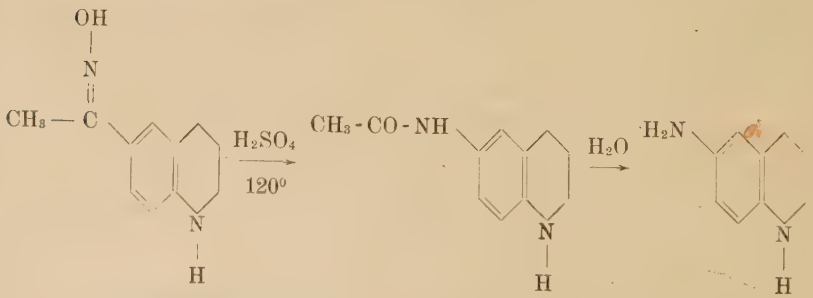
La 6-acétyl-tétrahydroquinoléine (IV) se présente sous la forme de paillettes verdâtres de p. de f. 105°-107°. Elle donne un picrate en solution alcoolique très diluée fondant à 125°.

On en fait l'oxime très facilement en solution alcoolique diluée, par l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium. Cette oxime (V) fond à 144° :



(V)

Pour effectuer la transposition de *Beckmann*, après avoir essayé l'action du pentachlorure de phosphore dans l'éther absolu, celle de l'acide et de l'anhydride acétique avec l'acide chlorohydrique gazeux à froid et à chaud en tube scellé, je me suis arrêté à l'action de l'acide sulfurique concentré à 120° sur l'oxime, ce procédé me donnant de meilleurs résultats. Après saponification, j'obtenais de la sorte une amine diazotable, qui, après trois cristallisations successives dans l'éther, donnait des cristaux incolores, en plaques très réfringentes de p. de f. 95°-96°, et dont la solution aqueuse se colore avec le temps en bordeaux :



Si la position liquidée par *Kunckell* était juste, j'obtenais donc, par la transposition de *Beckmann*, la 6-amino-tétrahydroquinoléine. Or, *Ziegler* [25] qui l'a synthétisée indique comme point de fusion de son picrate 176°. J'obtenais bien un picrate fondant à 174°, mais mon amine de p. de f. 95°-96° ne donnait pas la réaction colorée avec le chlorure ferrique don-

née par *Ziegler* comme caractéristique de la 6-amino-tétrahydroquinoléine.

Je me mis donc en devoir de synthétiser cette amine d'après les données de *Ziegler* [25] et de *Lindner* [26], soit en transposant par le gaz chlorhydrique en solution alcoolique la N-nitroso- tétrahydroquinoléine en 6-nitroso-tétrahydroquinoléine qu'on réduit par l'étain et l'acide chlorhydrique en 6-amino-tétrahydroquinoléine.

J'avais en main, après l'avoir purifiée par trois cristallisations successives dans le benzène, une amine fondant à 94°. Je pus alors constater que la réaction colorée, qui est très forte avec le produit brut, s'atténue jusqu'à disparaître à mesure que l'on purifie le produit. Par contre, les eaux-mères benzéniques donnent encore jusqu'à la deuxième cristallisation la réaction colorée décrite par *Ziegler* et par *Bamberger* [27], mais plus après la troisième cristallisation. Il faut en conclure que cette réaction colorée n'est pas produite par la 6-amino-tétrahydroquinoléine, mais par des impuretés.

D'ailleurs, le point de fusion mélangé des deux amines et de leurs picrates ne manifeste aucune dépression.

J'avais donc obtenu la 6-amino-tétrahydroquinoléine ; par conséquent, j'étais bien parti de la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine : la position indiquée par *Kunckell* se trouvait être ainsi confirmée et prouvée.

Essais de synthèses de Friedel et Crafts sur la térahydroquinoléine

L'hydrogène en position 6 de la tétrahydroquinoléine étant mobile, je pouvais espérer par une synthèse de *Friedel* et *Crafts*, former la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine. Ainsi j'aurais eu en mains une cétone de la tétrahydroquinoléine sans avoir à réduire la 6-benzoyl-quinoléine, d'autre part, j'escomptais oxyder le noyau de tétrahydroquinoléine en qui-

noléine et avoir de la sorte un autre moyen de préparer la 6-benzoyl-quinoléine.

J'indiquerai, dans le chapitre des réductions, les observations que j'ai faites lors de la préparation de la tétrahydroquinoléine. Je noterai seulement ici que je réduisis la quinoléine par le sodium et l'alcool amylique.

La tétrahydroquinoléine ainsi obtenue a été acétylée d'après *Rupe* ([28]) et benzoylée d'après *Wischnegradsky* ([29]).

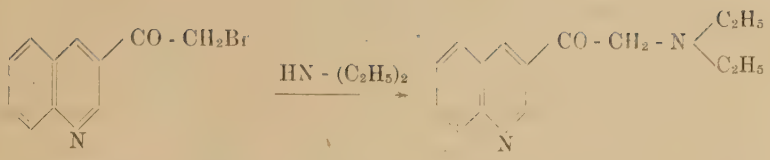
C'est sur la N-acétyl- et sur la N-benzoyl-tétrahydroquinoléine que, parallèlement, j'effectuai des essais de *Friedel* et *Crafts* avec du chlorure de benzoyle, dans le sulfure de carbone à froid et à chaud, dans le nitrobenzène à chaud, employant les proportions adoptées par *Kunckell* pour sa synthèse de la 6-chloracétyl-quinoléine, soit un excès de chlorure d'aluminium ou d'autres fois la quantité équimoléculaire de chlorure d'aluminium.

Jamais je n'ai remarqué un dégagement de gaz chlorhydrique, et après chaque essai de synthèse, j'ai retrouvé la plus grande partie du matériel de départ ; la formation de 6-benzoyl-quinoléine, même si elle se fût effectuée en petite quantité, eût été d'ailleurs facilement décelée par la formation d'un picrate.

Il faut conclure de ces essais que le chlorure de benzoyle n'est pas assez actif et ne saurait en l'occurence remplacer le chlorure de chloracétyle.

Action d'amines sur la 6-chloracétyl-tétrahydroquinoléine

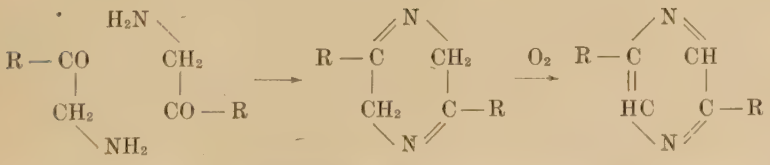
Ma curiosité fut éveillée par la mobilité de l'atome de chlore de la 6-chloracétyl-quinoléine et je me suis posé le problème de le remplacer par un groupe aminogène. Je trouvai un exemple dans un travail de *Nandi* ([30]) qui, à la recherche de produits ayant une action antimalarienne, avait fait réagir la diéthylamine sur la 3 ω-bromacétyl-quinoléine.



Malheureusement, si à chaque essai il s'est formé, soit le chlorhydrate de la diéthylamine, soit du chlorure de sodium ou de potassium en quantité montrant que la condensation s'était bien effectuée, je n'ai pu isoler aucun produit de condensation pur, ni avec la diéthylamine ou l'ammoniaque, ni avec les sels de sodium ou de potassium du p-toluène--sulfonamide. Dans tous les cas, que j'aie travaillé sur la 6-chloracétyl-tétrahydroquinoléine ou sur son dérivé acétylé sur l'azote, j'ai obtenu des produits rouges ou jaunes impossibles à cristalliser.

Je ne sais s'il faut rendre responsable de ces difficultés, que ne rencontre pas *Nandi* dans ses travaux, le fait que j'aie effectué pareilles condensations sur la tétrahydroquinoléine et non comme lui sur la quinoléine, ou plutôt la position 6 du reste chloracétylé C'est là d'ailleurs une raison qui m'avait fait douter de cette position.

On peut éventuellement admettre que les produits jaunes et rouges sont des dihydropyrazines et des pyrazines de ce type :



formées par des *a*-aminocétones dont *Gabriel* [31] dit qu'elles n'existent pas à l'état libre, mais seulement sous forme de sels, chlorhydrates par exemple ; mais de tels produits auraient dû aussi se former dans les essais de *Nandi*.

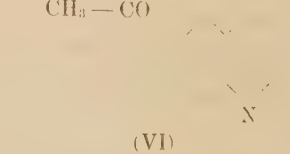
Essai d'oxydation de la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine

Il n'est pas possible de soumettre une amino-acétophénone à une synthèse de *Skraup*, en vue d'obtenir une acétyl-quinoléine. A la tendance de l'acétophénone à passer en dypnone ou en triphényl-benzène, s'ajoute le danger de condensations intermoléculaires entre les groupements aminogènes et cétoniques.

La synthèse de *Kunckell* de la 6-chloracétyl-tétrahydroquinoléine me donnait, pensais-je, un moyen détourné d'obtenir la 6-acétyl-quinoléine, corps jamais synthétisé. C'est pourquoi, après avoir éliminé facilement le chlore d'après *Matsumara* [9] comme je l'ai indiqué plus haut, et obtenu la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine (IV), je me mis en devoir d'oxyder le noyau de tétrahydroquinoléine en quinoléine. Il me fallait trouver un moyen assez doux qui n'attaquât pas le groupe acétylé.

J'essayai entre autres l'oxydation à l'acétate de mercure et la déshydrogénation au sélénium.

Dans le premier cas, j'obtins un produit dont la solubilité dans les acides et les bases me fit d'abord penser que j'étais en présence d'une substance amphotère, mais qui s'explique par son assez grande solubilité dans l'eau. Ce produit fond à 75°-76° après cristallisation dans la benzine. Il donne un picrate fondant à 242°, une oxime fondant à 168°-169° et en solution légèrement chlorhydrique, un précipité avec la 2, 4-dinitro-phénylhydrazine. Les analyses de ces différentes substances permettent d'attribuer au produit d'oxydation de p. de f. 75°-76°, la formule de la 6-acétyl-quinoléine (VI) :



(VI)

On peut aussi dans les mêmes conditions oxyder la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine (VIII) en 6-benzoyl-quinoléine.

Avec le sélénium, j'obtins comme produit de déshydrogénation de la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine, une huile à caractère basique, d'odeur agréable, et dont semble absent le caractère cétonique ; je n'ai pu en faire ni une oxime, ni une 2, 4-dinitro-phénylhydrazone. Cette huile forme un picrate fondant à 202°, différent du picrate de la quinoléine, fondant lui aussi à 202°.

D. — Réductions

Mes recherches dans le domaine des réductions dans la série quinoléique étaient en partie inspirées par les considérations suivantes :

Il existe une règle empirique qui prétend que l'action physiologique d'une base est d'autant plus forte que cette base est plus saturée. Ainsi, l'on sait que l'action physiologique ainsi que l'indice thérapeutique de la « Kaïroline » ou N-méthyl-tétrahydroquinoléine et de la « Thalline » ou 6-méthoxy-tétrahydroquinoléine sont bien meilleurs que ceux de la quinoléine.

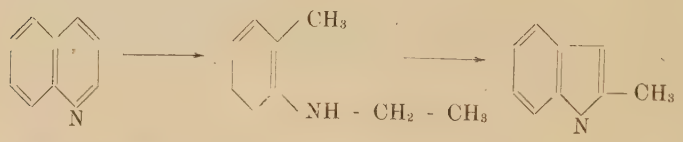
Nombreux sont les moyens qui permettent de réduire les bases quinoléiques c'est ainsi que par le zinc ou l'étain et l'acide chlorhydrique, *Wischnegradsky* ([29], [32] et [33]) puis *Bamberger* et *Wulz* ([34]) ont obtenu la 6-méthyl-tétrahydroquinoléine, préparées aussi par *Bamberger* ([35]) par l'action du sodium et de l'alcool absolu sur la quinoléine.

Kœnigs ([36]) emploie avec succès la réduction par l'amalgame de sodium.

Bamberger et *Lengfeld* ([37]) obtiennent la décahydroquinoléine par l'action énergique de l'acide iodhydrique et du phosphore rouge sur la tétrahydroquinoléine.

Différents auteurs ont essayé ensuite l'hydrogénation catalytique sur le nickel. *Padoa* et *Carughi* ([38]), en opérant en

phase gazeuse à 270° ont constaté dans ces conditions un phénomène de rupture du noyau pyridique de la quinoléine, fournissant la N-éthyl-o-toluidine laquelle se recyclise en donnant du méthylindol :



Darzens ([39]), à la température de 160°-180° a par fixation d'hydrogène sur le côté pyridique de la molécule, préparé, avec de mauvais rendements, de la tétrahydroquinoléine sans pouvoir constater la présence de dérivés octo- ou décahydrogénés.

Toujours avec le nickel, *Ipatiew* ([40] et [41]) montre qu'en opérant sous pression, on peut arriver à la décahydroquinoléine. *Skita* et *Meyer* ([42]) sont parvenus au même résultat en présence de platine colloïdal sous une pression de trois atmosphères. *Hückel* et *Stepf* ([43]), reprenant les travaux de *Skita*, démontrent, qu'en solution tout à fait neutre, l'hydrogénation de la quinoléine en présence de platine aboutit à la tétrahydroquinoléine et ne va pas plus loin. *Sabatier* et *Murat* ([44]) ont réussi à atteindre à la pression atmosphérique le dérivé décahydrogéné à 130°-140°.

Avec des sels de nickel, opérant sous trente atmosphères et à 210°, *von Braun*, *Petzold* et *Seemann* ([45]) ont obtenu la tétrahydroquinoléine, et, à 250°, la décahydroquinoléine.

Escourrou ([46]), en 1938, emploie le nickel de *Raney* pour hydrogéner à 260°, en phase gazeuse, sous pression réduite, la 6-méthyl-quinoléine en 6-méthyl-tétrahydroquinoléine.

Rupe hydrogène aussi le corps de *Reissert*, une dihydroquinoléine, aves le nickel de *Raney* et remarque ([16]) que, sous 120 atmosphères et à 70°, l'hydrogénation ne dépasse pas le stade de tétrahydroquinoléine.

Si les exemples de réduction catalyque au nickel de *Raney* des bases quinoléiques sont peu nombreux, certaines bases

pyridiques ont fait l'objet d'une étude systématique. *Adkins* [47] qui l'a faite, en tire la conclusion que la présence de substituants favorise l'hydrogénation du noyau pyridique.

Lors de la réduction de cétones quinoléiques, le noyau quinoléique n'entre pas seul en ligne de compte ; le groupement cétonique lui aussi est susceptible d'être réduit. Du seul point de vue chimique, il était intéressant de constater comment se traduirait cette concurrence devant différents réducteurs.

Concernant la réduction du groupement carbonyle en carbinol, les exemples ne manquent pas. Je ne relèverai que le cas intéressant cité par *Klages* [48] où une réduction par l'alcool amylique et le sodium, opérée sur la benzophénone, a amené la formation, à côté de benzhydrol, du diphénylméthane.

De plus, je me suis borné à des essais de réduction qui, vraisemblablement, ne devaient pas amener la formation de pinacones.

C'est ainsi que je soumis la 6-benzoyl-quinoléine que seule je possédais en quantité suffisante, aux réducteurs suivants :

l'acide chlorhydrique et l'étain,
l'alcool absolu et le sodium,
l'alcool amylique et le sodium,
l'isopropylate d'aluminium.

J'essayai aussi l'hydrogénation directe en présence de catalyseurs tels que le chlorure de platine, le noir de palladium sur charbon actif et le nickel de *Raney*.

J'utilisai une première fois les trois premiers réducteurs aux fins de préparer la tétrahydroquinoléine dont j'avais besoin pour la synthèse de *Kunckell* avec le chlorure de chloracétyle ; aussi ferai-je part parallèlement, dans les pages qui suivront, de mes observations sur la réduction, et de la quinoléine, et de la 6-benzoyl-quinoléine.

Réduction par l'étain et l'acide chlorhydrique

Cette méthode de réduction, très couramment appliquée lorsqu'on veut réduire la quinoléine et ses dérivés en composés tétrahydrés, mais pas toujours avec le même succès, comme en témoignent certains auteurs [27] [35], ne m'a jamais donné de résultats satisfaisants.

Des essais répétés de réduction de la quinoléine par ce moyen, ont abouti à la formation de petites quantités seulement de tétrahydroquinoléine, décelable par son picrate et son dérivé nitrosé, tandis que la plus grande partie de la quinoléine, même soumise deux fois de suite à la réduction, restait inchangée.

Je n'obtins aucun résultat intéressant en appliquant cette méthode à la réduction de la 6-benzoyl-quinoléine. Dans trois cas, il se forma une croûte jaune insoluble dans les acides et les bases, soluble dans l'alcool,et que je ne suis pas parvenu à cristalliser, probablement un produit de polymérisation.

Réduction par l'alcool et le sodium

Bamberger [35] trouve d'abord, dans la réduction par l'étain et l'acide chlorhydrique, la méthode la plus favorable pour réduire la quinoléine, mais plus tard [49], il préfère l'emploi du sodium dans l'alcool absolu bouillant. Un essai de réduction de 13 gr. de quinoléine me donna 10,2 gr. de tétrahydroquinoléine pure, identifiée par son picrate.

Appliquée à la 6-benzoyl-quinoléine, la méthode au sodium et à l'alcool m'a donné une huile d'où est absent le produit de départ, mais dont je n'ai pu isoler aucun produit du réduction pur.

Réduction par le sodium et l'alcool amylique

A part une constatation de *Bamberger* [50] d'après laquelle l'alcool amylique et le sodium laissent inchangée la tétrahydroquinoléine obtenue par l'action de l'étain et de l'acide chlorhydrique, et un essai d'hydrogénation de la cinchonine, par *von Norwall* [51] qui aboutit à la formation d'une tétrahydro-cinchonine, la littérature chimique fournit très peu de renseignements sur l'action de l'alcool amylique et du sodium sur les bases quinoléiques.

Pourtant, je trouvai là la meilleure méthode de réduction de la quinoléine que j'eusse expérimentée. J'employais à cet effet de l'alcool amylique « spécial pour analyse du lait » de p. d'éb. 137°-138°, mais la fraction de l'alcool amylique ordinaire distillant entre 105° et 125° donnait les mêmes résultats. J'utilisai une quantité de sodium double de celle nécessaire à la réduction, soit huit moles pour une mole de quinoléine et j'opérai dans l'alcool amylique bouillant. J'obtins ainsi constamment un rendement d'environ 90 % en tétrahydroquinoléine.

Cette méthode de réduction mériterait de trouver application au laboratoire, car elle est rapide, rentable et permet de récupérer la plus grande partie de l'alcool amylique employé.

C'est par l'action de l'alcool amylique (fraction p. d'éb. 105°-125°) et du sodium sur la 6-benzoyl-quinoléine que j'obtins pour la première fois un produit de réduction dont je pus isoler un picrate fondant à 188°, mais dont je ne pus établir la formule tout de suite, faute d'une pureté suffisante. Fait curieux à ce propos, la quantité de picrate que j'isolais après la réduction diminuait d'autant que, toutes proportions gardées entre le réducteur et le produit à réduire, je soumettais plus de 6-benzoyl-quinoléine à la réduction. C'est ainsi que plusieurs essais de réduction portant sur 1 gr. de 6-benzoyl-quinoléine et réalisés avec 3 gr. de sodium me donnèrent régulièrement 1 à 1,3 gr. de picrate insoluble dans l'éther,

tandis que des essais portant sur 4 gr. de 6-benzoyl-quinoléine avec 12 gr. de sodium ne me donnèrent que 1 gr. picrate, en même temps qu'une huile dont je ne pus faire aucun dérivé pur et analysable.

Autre fait curieux, l'emploi de l'alcool pour analyse du lait p. d'éb. 137°-138° eut pour résultat de donner des huiles ne donnant aucun picrate, quelque quantité de 6-benzoyl-quinoléine que j'eusse soumise à la réduction.

Je n'ai pu déterminer la constitution de ces huiles, mélange de produits de réduction plus poussée, tous mes efforts pour en faire un chlorhydrate, un dérivé tosylé, benzoylé ou nitrosé analysable étant demeurés vains.

Du picrate fondant à 188°, je libérai une base fondant à 100° que je pus cristalliser dans un mélange d'éther et de ligroïne. Cette base n'étant pas nitrosable, il semblait que je fusse en présence du 6-quinolyl-phényl-carbinol, mais les résultats d'analyse, pas plus que ceux du picrate ne me permettaient de lui attribuer avec sûreté pareille formule.

Réduction par l'isopropylate d'aluminium d'après Meerwein-Ponndorf

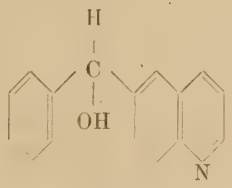
La preuve évidente de la constitution de ce produit me fut fournie par l'application à la 6-benzoyl-quinoléine de la méthode de réduction de *Meerwein-Ponndorf*. Cette remarquable méthode qui utilise le potentiel oxydo-réducteur de certains alcoolates d'aluminium vis-à-vis des cétones, permet de réduire celles-ci à l'exclusion d'autres groupes réductibles tels que, par exemple, les doubles liaisons.

J'ai employé dans mes expériences l'isopropylate d'aluminium que je préparai d'après Lund ([52]). Il est toujours resté une petite partie d'aluminium non dissous et, me fiant au rapport de *Lund* d'après lequel la présence de cet aluminium ne gêne pas la réduction, je soumis la 6-benzoylquinoléine à

l'action du mélange alcool isopropylique, isopropylate d'aluminium et aluminium. Il se forme immédiatement de l'acétone décelable par la formation de sa 2,4-dinitro-phénylhydrazone. Après deux heures de lente ébullition, il n'y a plus d'acétone dans le distillat. Du mélange réactionnel, on isole un premier produit de cristallisation de p. de f. 85°-90° dont le picrate fond à 185°-190°, et un second produit de p. de f. 105°, dont le picrate a un point de fusion brut de 190°, qui ne change pas après recristallisation dans l'acide acétique.

Le point de fusion mélangé du picrate p. de f. 190° et de celui de p. de f. 188° que j'obtenais lors de la réduction au sodium et à l'alcool amylique était de 188°; le point de fusion mélangé de la base de p. de f. 106°, libérée du picrate de p. de f. 188°, et de la base de p. de f. 105°, était de 100°. Il semblait que je fusse en présence du même produit. Mais là, comme pour le produit de réduction formé dans l'alcool amylique, les résultats d'analyse n'étaient pas satisfaisants.

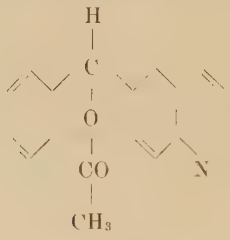
Ce n'est que lorsque je pus cristalliser enfin dans l'alcool dilué ce produit que jusqu'alors j'avais cristallisé dans l'éther, la ligroïne ou le chloroforme que j'obtins des cristaux de p. de f. 127°-128° et dont l'analyse correspondait à la formule : (VII)



(VII)

Le produit de réduction par l'alcool amylique et le sodium, fondant à 100°, recristallisé dans l'alcool dilué m'a donné lui aussi un produit fondant à 125°. Par contre le point de fusion de son picrate ne change pas et reste à 188°. Le picrate de la base fondant à 127°-128° a son point de fusion à 190°.

J'ai fait un dérivé acétylé du 6-quinolyl-phényl-carbinol :



mais je ne suis pas parvenu à le cristalliser. J'en ai fait le picrate qui fond à 188° dont l'analyse montre fort bien qu'un groupe acétyle est entré dans la molécule. Le point de fusion mélangé de ce picrate avec celui du produit de départ fondant aussi à 188° accuse une dépression de 20°.

De ce fait, j'avais apporté la preuve de la constitution du produit de réduction dans l'alcool amylique. Il est intéressant de constater que dans le cas de la 6-benzoyl-quinoléine, la réduction par le sodium et l'alcool amylique qui s'applique aussi bien au groupement cétonique qu'au noyau pyridique de la quinoléine, s'attaque en premier lieu au groupement cétonique, puisqu'il m'a été possible d'isoler un produit dont le noyau de quinoléine n'a pas encore été réduit.

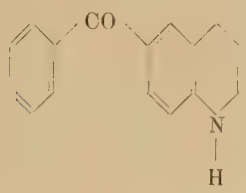
Si je me suis attardé à des considérations d'ordre pratique dans ce chapitre, notamment sur le mode de réduction à l'isopropylate, c'est parce que j'eus la surprise de constater en répétant cette réduction en présence d'isopropylate d'aluminium du commerce, en l'absence d'aluminium métallique, une formation peu abondante et discontinue d'acétone qui ne cesse pas, même après deux heures de chauffage, et de retrouver une grande partie de 6-benzoyl-quinoléine inchangée.

Une série d'essais a pu me convaincre de la grande différence de vitesse de réduction suivant qu'on emploie l'isopropylate du commerce ou l'isopropylate préparé par soi-même et dans lequel se trouvent encore des restes d'aluminium.

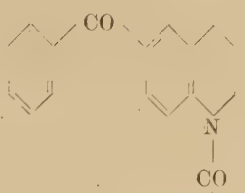
Réduction catalytique

J'ai soumis la 6-benzoyl-quinoléine à certaines réductions catalytiques. Je n'eus de succès, ni avec le chlorure de palladium, ni avec le noir de palladium sur charbon actif. Il est vrai que, faute d'appareils adéquats, j'étais obligé de travailler à température et à pression ordinaires.

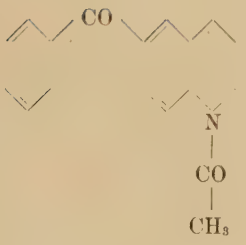
J'obtins, dans les mêmes conditions, en présence du nickel de *Raney*, avec un rendement de 70 %, un premier produit de réduction qui s'avéra être la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine :



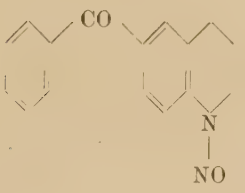
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

Ce corps (VIII) se présente sous la forme d'aiguilles jaune citron fondant à 113°-114°. Il donne un produit monobenzoylé (IX) fondant à 131°, insoluble dans les acides, un produit monoacétylé (X) fondant à 97°, un dérivé nitrosé (XI) fondant à 119°, et un précipité abondant avec la 2,4-dinitro-

phénylhydrazine que je n'ai pu recristalliser. Je n'ai pu en faire, ni une oxime, ni une phénylhydrazone, ni une semicarbazone, ni un picrate.

L'hydrogénation au nickel de *Raney* s'est révélée difficile à arrêter à un certain niveau de réduction, celui de l'azote secondaire par exemple, ou celui du carbinol. Il n'est pas possible, même après arrêt de l'hydrogénation, après absorption de 4 moles d'hydrogène, d'obtenir uniquement la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine. Elle est toujours accompagnée de produits de réduction secondaires qui se présentent sous la forme d'huiles. D'ailleurs, et ceci vaut pour tous les essais que j'ai entrepris avec le nickel de *Raney*, il est très difficile de doser la quantité d'hydrogène absorbée. Le nickel en absorbe lui-même une forte proportion, qui augmente encore lors de l'adjonction de traces de soude caustique. Dans mes conditions d'expérience, je ne pouvais pas saturer d'abord le nickel et ajouter ensuite le produit à réduire : la réduction ne se faisait plus, s'amorçait à peine. On eût dit que le catalyseur perdait toute son activité. Cet état de chose n'existe pas lorsqu'on soumet à l'hydrogénation en même temps le nickel et le produit.

L'adjonction de quelques gouttes de soude caustique au cours de la réduction, ce qui a pour effet, selon *Delépine* ([53]), d'augmenter la vitesse de réduction du groupe cétonique en carbinol, entraîne effectivement une absorption plus rapide d'hydrogène et augmente dans une forte proportion la formation d'huiles : dans un cas sur trois seulement, j'ai pu isoler environ 10 % de 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine ; dans les deux autres cas, je n'ai obtenu que des huiles nitrosables, solubles à chaud dans l'acide chlorhydrique dilué en donnant une coloration jaune, et qui semblent être les mêmes que celles qui se forment, en petite quantité il est vrai, sans adjonction de soude caustique.

Au terme de ces essais, il est très intéressant de constater avec quelle facilité le cycle pyridique de la 6-benzoyl-quinoléine se laisse hydrogéner dans des conditions si douces de

température et de pression. Sans doute est-ce le résultat de l'influence du groupement benzoyle. Certes, ce même groupement, du fait du caractère cétonique, complique singulièrement la réduction, comme on pourra le voir tout à l'heure.

Essais en vue d'obtenir le 6-tétrahydroquinolyl-phényl-carbinol

Tous mes efforts en vue d'isoler un corps du type tétrahydroquinolyl-phényl-carbinol ou un de ses dérivés fonctionnels, dans les produits secondaires de réduction au nickel de *Raney*, soit dans les huiles, étant demeurés vains, je réduisis par l'isopropylate d'aluminium d'après *Meerwein* la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine.

Je remarquai dans ces essais la même différence de vitesse de réduction que j'avais déjà rencontrée, suivant que j'employais de l'isopropylate de ma fabrication contenant des restes d'aluminium ou de l'isopropylate du commerce.

Le produit de réduction obtenu est une pâte blanche, très peu soluble dans l'alcool, soluble dans le benzène et le chloroforme. Il se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué à chaud en donnant une coloration jaune. On peut en faire, en solution acide, un dérivé nitrosé qui forme une pâte impossible à cristalliser. Lorsqu'on dissout la base dans un acide et qu'on la reprécipite par une base, la pâte qui se forme est soluble dans l'alcool chaud. Mais une fois la solution refroidie, le corps solide qui s'est formé ne s'y redissout plus et, de blanc, devient avec le temps rose, puis rouge. On peut répéter plusieurs fois ce processus de solubilisation et de précipitation.

Il m'a été impossible d'en faire un dérivé analysable. Il donne, en milieu éthéré, avec l'acide picrique, un précipité qui, si on le recristallise, semble se dissocier en acide picrique et produit de départ. Il m'a été impossible aussi d'en cristalliser les produits d'acétylation ou de benzoylation. La pâte

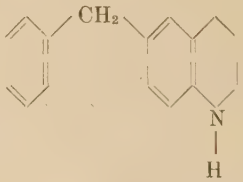
elle-même solidifiée n'a pas de point de fusion net, mais fond entre 120° et 140°.

J'essayai le même processus de réduction à l'isopropylate sur la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine (IV). En tous points, que ce fût sur la vitesse de réduction en présence d'aluminium ou non, dans le comportement des produits de réduction vis-à-vis des dissolvants, des acides, du nitrite de sodium, de l'acide picrique, mes observations étaient exactement analogues à celles que je fis sur la réduction de la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine.

Toujours dans le dessein d'obtenir un carbinol de la tétrahydroquinoléine, j'essayai le chemin inverse, c'est-à-dire de réduire au nickel de *Raney* le 6-quinolyl-phényl-carbinol (VII) obtenu par la réduction de *Meerwein.*

J'opérai quatre essais de réduction dont trois portaient sur un gramme du produit (VII) fondant à 127°-128°. Dans ces trois cas, après une absorption d'hydrogène variable de 1,200 l., 0,450 l. et de 0,400 l. (je cite ces chiffres pour montrer combien est capricieuse la réduction, même en présence d'une quantité égale de nickel de *Raney)*, j'obtins régulièrement 0,75 gr. d'une huile incolore qui cristallise très facilement et qui fond après recristallisation entre 48° et 49°.

Je pensais avoir enfin en mains le carbinol attendu. Mais les résultats d'analyse démontrèrent que j'étais en présence de la 6-benzyl-tétrahydroquinoléine (XII) :



(XII)

Ce produit donne en solution alcoolique très diluée un picrate très soluble de p. de f. 135°-136°; en solution acide, un dérivé nitrosé qui démontre bien que le noyau pyridique a été ré-

duit. Soluble dans l'acide chlorhydrique à chaud, il retombe très facilement sous la forme d'un chlorhydrate cristallin blanc fondant à 192°-193°.

Fait digne d'attention, cette benzyl-tétrahydroquinoléine donne un picrate, ce qui est rarement le cas avec les autres tétrahydroquinoléines sur lesquelles j'ai travaillé.

Autre fait encore plus remarquable, c'est l'élimination d'un groupement alcoolique et son remplacement par un hydrogène, par l'action du nickel de *Raney* et cela toujours dans les mêmes conditions de température et de pression.

Schröter, dans sa monographie [54] sur l'hydrogénation au nickel de *Raney*, remarque que lorsqu'on soumet à l'hydrogénation à de hautes températures, soit au-dessus de 200°, des alcools secondaires, la liaison carbone-oxygène est détruite. On obtient le carbure d'hydrogène correspondant. Le même phénomène se produit, dit-il, à des températures beaucoup plus basses pour des alcools primaires, qui se trouvent en position α d'un noyau benzénique ou pyrrolique, tandis que les noyaux furannique et pyridique possèdent une influence moins forte sur la destruction de la liaison C-O.

Dans notre exemple, nous nous trouvons, semble-t-il devant un cas extrême : un alcool secondaire a été transformé dans le carbure correspondant à température ordinaire.

Le noyau quinoléique, probablement à cause de la présence du cycle benzénique, influencerait donc favorablement la rupture de la liaison carbone-oxygène.

Dans un quatrième cas de réduction entreprise cette fois sur 6 gr. de 6-quinolyl-phényl-carbinol, l'absorption s'est faite plus lentement et s'est arrêtée après fixation de 2 l. d'hydrogène. Après évaporation du méthanol, j'obtins une pâte que je pensais être identique au produit fondant à 48°-49°. J'essayai de la cristalliser dans de l'alcool dilué. La pâte se dissolvait facilement dans de l'alcool chaud à l'exception de 0.3 gr. Par dilution, il tomba non pas des cristaux, mais une pâte qui ne se dissolvait plus dans l'alcool chaud, et qui a exactement les mêmes propriétés que le corps obtenu par

réduction à l'isopropylate de la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine. Cette pâte solidifiée fond aussi entre 120° et 140°.

Dans cet essai de réduction au nickel de *Raney*, je n'avais employé aucun moyen qui eût pu entraîner la formation d'une pinacone. On aurait pu accuser, lors de la réduction à l'isopropylate, la distillation à la vapeur d'eau en solution alcaline de polymériser le carbinol formé. Je m'en étais douté alors et avais extrait à l'éther le mélange réactionnel, sans obtenir pour autant de meilleurs résultats. Mais dans la réduction au nickel de *Raney*, la réaction s'est faite en milieu neutre et à basse température. Le seul fait de chauffer le produit obtenu dans l'alcool entraîne son insolubilité subséquente. Y a-t-il polymérisation, association, déshydration ? La difficulté d'obtenir le produit lui-même, ou un de ses dérivés, à un état de pureté suffisante ne permet pas de se prononcer.

Je ne peux vraiment pas m'expliquer la tendance qu'ont les carbinols de la tétrahydroquinoléine à former ces étranges composés. En effet, que ce soit sur la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine, sur la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine, ou sur la 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine, ou sur le 6-quinolyl-phényl-carbinol, les essais de réduction tendant à établir des composés de constitution « tétrahydroquinolyl-carbinol » aboutissent tous à la formation de produits du même type, caractérisés par leur difficile solubilité dans l'alcool, la coloration jaune de leur solution chlorhydrique, leur impossible cristallisation et celle de leurs dérivés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

A. — Synthèses de SKRAUP

Synthèse de la 6-benzoyl-quinoléine

Produits de départ.

La 4-amino-benzophénone a été préparée de deux manières :

1) par la condensation du chlorure de benzoyle avec l'aniline d'après *Clarke* et *Esselen* ([55]), puis par saponification de la 4-benzamino-benzophénone ainsi formée. C'est la méthode la plus pratique, la plus rapide et la plus rentable ; elle doit être préférée à la suivante.

2) par réduction de la 4-nitro-benzophénone, elle-même synthétisée par une réaction de *Friedel* et *Crafts*.

4-Nitro-benzophénone

Je décris la préparation de ce corps effectuée par synthèse de *Friedel* et *Crafts* entre le chlorure de l'acide 4-nitro-benzoïque et le benzène, ayant effectué la dite synthèse, non pas selon les prescriptions de la littérature, c'est-à-dire à chaud et avec un gros excès de chlorure d'aluminium, mais à froid et avec à peu près la quantité équimoléculaire de chlorure

d'aluminium. On obtient ainsi une 4-nitro-benzophénone pure et avec de bons rendements.

Dans un ballon d'un litre, à la solution de 56 gr. de chlorure de l'acide 4-nitro-benzoïque dans 200 gr. de benzène, on ajoute petit à petit, en prenant soin de refroidir le ballon, 41 gr. de chlorure d'aluminium sec et pulvérisé, soit une mole + 0,5 gr.

On abandonne le mélange pendant 5 jours à température ordinaire dans le ballon fermé par un tube de chlorure de calcium qu'on agite de temps en temps pour chasser le gaz chlorhydrique. On distille alors l'excès de benzène sous pression réduite ; on dilue avec de l'eau légèrement acidulée, chasse le reste du benzène par la vapeur d'eau et essore le précipité On obtient ainsi 67 gr. de 4-nitro-benzophénome brute qu'on peut recristalliser dans 1,5 l. d'alcool bouillant, et qui donnent 55 gr. de produit pur fondant à 138°.

4-Amino-benzophénone

J'ai réduit la 4-nitro-benzophénone par l'étain et l'acide chlorhydrique et obtenu ainsi un rendement de 50 % en 4-amino-benzophénone.

Plus rentable est la réduction au sulfure de sodium.

Dans un erlenmeyer de 3 l. dans lequel se trouve la solution chaude de 55 gr. de 4-nitro-benzophénone dans 1,2 l. d'alcool, on verse par petites quantités la solution préalablement filtrée de 170 gr. de sulfure de sodium ($Na_2S.\ 9H_2O$) dans 300 cm^3 d'alcool chaud et 50 cm^3 d'eau. La solution alcoolique s'échauffe fortement et passe successivement du vert au jaune puis au brun. La réaction terminée, on débarasse en la filtrant la solution refroidie des combinaisons azoïques rouges (environ 1 gr.) peu solubles dans l'alcool. La solution alcoolique est réduite à 300 cm^3 et diluée avec de l'eau chaude jusqu'à 1,5 l. Il tombe une grande quantité de soufre qu'on élimine en chauffant la solution rendue acide, avec du

papier filtre. Après filtration, on précipite l'amine par la soude caustique et on la recristallise dans l'alcool dilué. On obtient ainsi 39 gr. de 4-amino-benzophénone, fondant entre 122° et 123°.

Le rendement de la réaction est de 80 %.

6-Benzoyl-quinoléine (I)

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on chauffe au bain d'huile, jusqu'à 160°, pendant trois heures, un mélange de 19,6 gr. de 4-amino-benzophénone, de 4,8 gr. de nitrobenzène, de 24 gr. de glycérine déshydratée et de 21,6 gr. d'acide sulfurique concentré. On dilue, distille à la vapeur d'eau le mélange réactionnel, en solution acide, puis alcaline, pour chasser l'excès de nitrobenzène et l'aniline formée au cours de la réaction. La pâte noire qui se dépose après refroidissement est triturée longuement dans 200 cm³ d'acide chlorique 2 n., à froid. La solution chlorhydrique est rendue alcaline. Il tombe une pâte qu'on épuise à l'éther. On sèche la solution éthérée sur du sulfate de sodium, on la purifie par du noir animal, on la réduit à petit volume et distille sous le vide l'huile obtenue. La 6-benzoyl-quinoléine passe à 240° sous 16 mm. et se présente sous la forme d'une huile jaune qui se prend en masse cristalline après un grattage de 20 minutes. Le point de fusion brut est de 50°-60°.

Très soluble dans tous les dissolvants organiques à part l'éther de pétrole, ce produit peut être cristallisé, avec difficulté, dans la ligroïne ou dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole. On obtint ainsi des prismes incolores fondant entre 60°,5 et 61°,5.

Il cristallise aussi dans l'alcool méthylique ou éthylique dilué en longues paillettes blanches de p. de f. 39°-40° et qui contiennent une molécule d'eau.

0,2106 gr. subst. p. de f. 59°-60° ont donné 0,6285 gr. CO_2 et 0,0930 gr. H_2O.

0,1642 gr. subst. p. de f. 59°-60° ont donné 9,2 cm³ N_2 (19°, 708 mm.).

C_{16} H_{11} O N Calculé C 82,38 % H 4,75 % N 6,01 %
Trouvé C 81,44 % H 4,94 % N 6,10 %

Ces résultats d'analyse s'expliquent par le fait que le produit, difficilement cristallisable n'est pas amené, même après cristallisation, à un degré de pureté suffisant.

0,2108 gr. subst. p. de f. 39°-40° ont donné 0,5906 gr. CO_2 et 0,0946 gr. H_2O.

0,1760 gr. subst. p. de f. 39°-40° ont donné 9,2 cm³ N_2 (16°, 712 mm).

C_{16} H_{11} O N . $1H_2O$ Calculé C 76,48 % H 5,22 % N 5,58 %
Trouvé C 76,46 % H 5,02 % N 5,78 %

Picrate de la 6-benzoyl-quinoléine

On l'obtient en mélangeant des quantités égales d'acide picrique et de 6-benzoyl-quinoléine dissous dans l'éther. Très peu soluble, il s'en dissout 1 gr. dans 200 cm³ d'alcool bouillant, 50 cm³ d'acide acétique bouillant ou 30 cm³ de cumène. Dans l'alcool il se précipite 0,4 gr. ; dans l'acide acétique 0,7 gr. ; dans le cumène 0,75 gr. de picrate fondant à 216°. Après une seconde cristallisation dans l'acide acétique, le picrate fond à 222°.

0,1538 gr. subst. ont donné 17,0 cm³ N_2 (19°, 704 mm.)

C_{22} H_{14} C_6 N_4 Calculé N 12,12 %
Trouvé N 11,97 %

Phénylhydrazone de la 6-benzoyl-quinoléine

J'ai essayé en vain d'obtenir cette phénylhydrazone en milieu alcoolique. Je suis parvenu à la former en milieu acétique.

On chauffe au bain-marie pendant une heure les solutions mélangées de 0,5 gr. de 6-benzoyl-quinoléine dans 4 cm^3 d'acide acétique 50 % et de 0,5 gr. de phénylhydrazine dans 4 cm^3 d'acide acétique. La solution se colore en rouge. On la dilue par deux fois son volume d'eau. On isole ainsi un produit pâteux orange qu'on sèche sur de la porcelaine poreuse. Il est avantageux de redissoudre le produit dans de l'acide chlorhydrique dilué et de le précipiter par la soude caustique, ou mieux par l'ammoniaque. Il est ainsi moins visqueux et plus granuleux. On obtient de la sorte 0,5 gr. de produit brut, jaune. Après trois cristallisations dans le benzène, la phénylhydrazone se présente sous la forme de cristaux blancs de p. de f. 184°.

4,355 mgr. subst. ont donné 0,500 cm^3 N_2 (21°, 735 mm.)

C_{22} H_{17} N_3 Calculé N 13,00 %

Trouvé N 12,89 %

Oxime de la 6- benzoyl-quinoléine

On chauffe au reflux, pendant une heure, la solution de 2,33 gr. de 6-benzoyl-quinoléine, de 0,7 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 1,36 gr. d'acétate de sodium cristallisé dans 20 cm^3 de méthanol et 5 cm^3 d'eau. Après un repos d'un jour, il se dépose des cristaux blancs abondants insolubles dans l'eau. L'oxime ainsi formée est soluble dans la soude caustique diluée, mais le sel de sodium se précipite cristallisé par adjonction de soude caustique concentrée.

On recristallise 1 gr. d'oxime dans 40 cm^3 de méthanol et on obtient de belles aiguilles blanches fondant à 200°.

On peut aussi, par dilution progressive du mélange réactionnel, isoler, imparfaitement il est vrai, les isomères syn et anti de l'oxime ; on obtient ainsi une première fraction formée de cristaux fondant entre 198° et 205°, et une autre formée de cristaux plus solubles fondant entre 192° et 195°.

J'ai soumis à l'analyse le produit fondant à 200°.

3,748 mgr. subst. ont donné 10,61 mgr. CO_2 et 1,58 mgr. H_2O

2,613 mgr. subst. ont donné 0,261 cm^3 N_2 (18°, 723 mm.)

C_{16} H_{12} O N_2 Calculé C 77,40 % H 4,87 % N 11,28 %

Trouvé C 77,25 % H 4,72 % N 11,15 %

Synthèse de Skraup sur la 3-amino-benzophénone

La 3-amino-benzophénone a été préparée comme la 4-aminobenzo-phénone par réduction au sulfure de sodium de la 3-nitro-benzophénone, elle-même préparée par synthèse de *Friedel* et *Crafts*.

On chauffe au bain d'huile à 160°, pendant 3½ h. un ballon de 100 cm^3 muni d'un réfrigérant ascendant et contenant un mélange de 4,9 gr. de 3-amino-benzophénone, 1,2 gr. de nitrobenzène, 6 gr. de glycérine et 5,4 gr. d'acide sulfurique concentré.

Le mélange réactionnel est ensuite distillé à la vapeur d'eau en solution acide puis alcaline pour chasser l'excès de nitrobenzène et l'aniline formée au cours de la réaction. Après repos, il se sépare de la solution alcaline une masse noire qu'on filtre, sèche et qu'on extrait à l'éther au Sohxlet. De la solution éthérée, on récupère, après évaporation, environ 0,5 gr. d'un produit qu'on recristallise dans l'alcool dilué en présence de charbon actif. On obtient ainsi 0,220 gr. d'aiguilles blanches fondant entre 126° et 127° et formées de la 5- ou 7-benzoyl-quinoléine.

Ce corps forme en solution alcoolique un picrate fondant à 184°.

0,1436 gr. subst. p. de f. 126°-127° ont donné 8,3 cm^3 N_2 (23°, 710 mm)

C_{16} H_{11} O N Calculé N 6,01 %

Trouvé N 6,23 %

Synthèse de Skraup sur le 3-amino-diphényl-carbinol

Le 3-amino-diphényl-carbinol a été préparé par réduction de la 3-amino-benzophénone par l'amalgame de sodium, d'après *Esselen* et *Clarke* [56] avec un rendement de 96 %.

Suivant la manière habituelle, 4,9 gr. de 3-amino-diphényl-carbinol ont été chauffés au reflux pendant 3 heures à 170°, en présence de 1,2 gr. de nitrobenzène, 6 gr. de glycérine et 5,2 gr. d'acide sulfurique.

On distille la masse réactionnelle à la vapeur d'eau en solution alcaline : le produit devient granuleux. Du mélange réactionnel, seule une infime partie est soluble dans l'acide chlorhydrique 2 n., en donnant une fluorescence brun-vert. Cette partie précipitée par l'ammoniaque est insoluble dans l'éther et l'alcool.

Pensant que la distillation à la vapeur d'eau en solution alcaline était cause d'une altération du produit de réaction, j'ai extrait à l'éther la masse précipitée par l'alcali sitôt après la distillation à la vapeur d'eau en solution acide. Il ne se dissout rien dans l'éther, mais il subsiste dans le mélange réactionnel un produit à fonction basique de point de fusion élevé et qu'il est impossible de purifier.

Des synthèses de *Skraup* effectuées en présence de quantités variables d'acide borique qui aurait pu protéger la fonction hydroxylique n'ont pas donné de meilleurs résultats.

B. — Réactions de FRIEDEL et CRAFTS

Acide 5-carboxy-quinoléique

Cet acide a été préparé d'après *Ablov* [20] par synthèse de *Skraup* sur l'acide 3-amino-benzoïque. Je n'ai pas obtenu le rendement indiqué par *Cook* et *Heilbronn* [57] lors de l'emploi de l'acide borique.

Picrate de l'acide 5-carboxy-quinoléique

On forme facilement ce picrate en mélangeant la solution légèrement sulfurique d'acide 5-carboxy-quinoléique avec une solution aqueuse saturée d'acide picrique. Le picrate formé est très soluble dans les dissolvants organiques et doit être recristallisé dans l'eau. Il se forme de longs fils soyeux jaunes, fondant à 237°.

Les essais de synthèse de *Friedel* et *Crafts*, relatés dans la partie théorique et effectués entre le chlorure de l'acide 5-carboxy-quinoléique et le benzène en variant température, milieu et durée, n'ont abouti à aucun résultat.

C. — Travaux sur la tétrahydroquinoléine

1, 2, 3, 4-Tétrahydroquinoléine

Dans un ballon rodé d'un litre surmonté d'un réfrigérant ascendant, on chauffe un peu au-dessous du point d'ébullition la solution de 30 gr. de quinoléine « purissimum » dans 500 cm³ d'alcool amylique. L'alcool amylique peut être indifféremment l'alcool amylique pour analyse du lait p. d'éb. 137°-138° ou la fraction de l'alcool amylique technique distillant entre 105° et 125°. On ajoute à cette solution, en l'espace d'une heure et demie, en maintenant l'ébullition qui a commencé, 28 gr. de sodium coupé en dés d'un gramme environ. Une fois le sodium complètement dissous, on dilue avec précaution, rend acide la solution avec 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et distille à la vapeur d'eau dans un ballon de 2 l. On recueille l'alcool amylique qu'on rectifie et qu'on peut employer à de nouvelles réductions. On rend ensuite la solution fortement alcaline et distille à la vapeur

d'eau la tétrahydroquinoléine qu'on extrait à l'éther du distillat préalablement salé. On obtient ainsi, après avoir chassé l'éther, 29 gr. de tétrahydroquinoléine presque pure, et formant un picrate fondant à 144°. Litt. 141,5° ([58]) et 145°-146° ([59]).

N-Acétyl-tétrahydroquinoléine

Le dérivé acétylé de la tétrahydroquinoléine a été préparé d'après *Rupe* ([28]), par action de l'anhydride acétique ; distillé sous le vide, il a passé entre 164° et 168° sous 10 mm. de pression. *Rupe* indique 177°-180° sous 11 mm.

N-Benzoyl-tétrahydroquinoléine

Ce produit est décrit dans la littérature mais non sa préparation ([29]).

Il a été obtenu par l'action d'une mole de chlorure de benzoyle sur une mole de tétrahydroquinoléine. La réaction est rapide et très exothermique. Il se forme une pâte qu'on traite rapidement avec de la soude caustique dilué à chaud, puis avec de l'eau chaude. La pâte solidifiée a un point de fusion brut de 70°. Recristallisée dans l'alcool dilué, la N-benzoyl-tétrahydroquinoléine fond à 75°.

6-Chloracétyl-N-acétyl-tétrahydroquinoléine (II)

Ce produit a été synthétisé par *Kunckell* ([22]) par une condensation de *Friedel* et *Crafts* entre le chlorure de chloracétyl et la 1-acétyl-tétrahydroquinoléine.

J'ai observé au cours de mes travaux que le gros excès de chlorure d'aluminium employé par *Kunckell* est nécessaire à la bonne marche de l'opération et que l'emploi de quantités

équimoléculaires de chlorure d'aluminium et de 1-acétyl-tétrahydroquinoléine, en présence d'un excès de chlorure de chloracétyle se traduit par une forte diminution de rendement.

Kunckell propose de chauffer le mélange réactionnel au bain-marie. Le produit obtenu de cette façon est très impur. J'ai laissé la condensation de *Friedel* et *Crafts* se poursuivre à température ordinaire pendant trois jours. J'ai obtenu ainsi un produit tout à fait pur et avec un rendement supérieur (60 % au lieu de 40 % en chauffant).

Autre remarque : le rendement est optimum (60 %) lorsqu'on soumet à la condensation de *Friedel* et *Crafts* des quantités de tétrahydroquinoléine ne dépassant pas 10 gr. Il baisse jusqu'à 30 % lorsqu'on part de 30 ou de 50 gr. de 1-acétyl-tétrahydroquinoléine. Les rendements s'entendent ici en produits purifiés.

6-Chloracétyl-tétrahydroquinoléine (III)

Ce produit a été obtenu par saponification du produit (II) dans l'acide chlorhydrique à 20 %, d'après *Kunckell* [23].

6-Acétyl-tétrahydroquinoléine (IV)

Ce produit s'obtient d'une façon analogue à celle suivie par *Matsumara* [9] pour préparer la 5-acétyl-8-oxy-quinoléine à partir de la 5-chloracétyl-8-oxy-quinoléine.

Il vaut mieux opérer cette réduction sur la 6-chloracétyl-tétrahydroquinoléine que sur la 6-chloracétyl-1-acétyl-tétrahydroquinoléine.

On chauffe au reflux pendant 5 heures un mélange de 1 gr. de 6-chloracétyl-tétrahydroquinoléine, p. de f. 123°, de 7 gr. de poudre de fer et de 180 cm³ d'alcool à 80 %, en présence de 20 gouttes d'acide chlorhydrique 2 n. La solution

est ensuite filtrée, la poudre de fer lavée à l'alcool. Le filtrat est évaporé à petit volume, purifié au charbon actif et dilué avec de l'eau chaude jusqu'au trouble persistant. De la solution refroidie, cristallisent 0,75 gr. de paillettes verdâtres, fondant entre 105° et 107° et exemptes de chlore. Il n'est pas nécessaire d'ajouter de l'acétate de sodium pour neutraliser l'acide chlorhydrique.

Le rendement de l'opération atteint jusqu'à 95 %. *Matsumara* obtient la moitié de ce rendement. Il est vrai qu'il part de minimes quantités de produit.

3,582 mgr. subst. ont donné 9,88 mgr. CO_2 et 2,36 mgr. H_2O.
2,402 mgr. subst. ont donné 0,172 cm^3 N_2 (19°, 720 mm.)

C_{11} H_{13} O N	Calculé	C 75,40 %	H 7,48 %	N 7,99 %
	Trouvé	C 75,27 %	H 7,37 %	N 7,93 %

Le picrate de la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine est difficile à obtenir, comme tous ceux de la série de la tétrahydroquinoléine, et doit se faire dans l'alcool très dilué. Il fond à 125°.

Oxime de la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine (V)

La solution de 0,75 gr. de 6-acétyl-tétrahydroquinoléine, de 0,70 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 1,3 gr. d'acétate de sodium dans 15 cm^3 d'alcool et 10 cm^3 d'eau est chauffée au reflux pendant une heure. Après dilution et repos de quelques heures, il se dépose 0,7 gr. d'oxime cristallisée en plaques jaunâtres et fondant après recristallisation dans l'alcool dilué à 144°.

3,651 mgr. subst. ont. donné 9,27 mgr. CO_2 et 2,36 mgr. H_2O
2,800 mgr. subst. ont donné 0,369 cm^3 N_2 (20°, 721 mm.)

C_{11} H_{14} O N_2	Calculé	C 69,44 %	H 7,42 %	N 14,73 %
	Trouvé	C 69,29 %	H 7,23 %	N 14,57 %

Transposition de Beckmann sur l'oxime de la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine

On triture 0,5 gr. d'oxime (V) dans 3 cm^3 d'acide sulfurique concentré et on laisse la solution obtenue pendant 20 minutes dans l'étuve à 120°. (La température de 100° n'est pas suffisante). On dilue par 25 cm^3 d'eau et on fait bouillir la solution pendant 10 minutes pour saponifier l'amine acétylée. On rend la solution alcaline par de la soude caustique concentrée. La solution doit être le plus concentrée possible, l'amine étant très soluble dans l'eau. On l'épuise à l'éther. Après trois purifications au charbon actif, et après trois cristallisations dans l'éther, on obtient des cristaux incolores très réfringents fondant à 95,5°-96°, et ne donnant pas de réaction colorée avec le chlorure ferrique.

Les points de fusion mélangés de la 6-amino-tétrahydroquinoléine synthétisée ([25], [26]) et du produit obtenu par transposition de *Beckmann* et ceux de leurs picrates respectifs, ne manifestent aucune dépression.

Action d'amines sur la 6-chloracétyl-N-acétyl-tétrahydroquinoléine et la 6-chloracétyl-tétrahydroquinoléine

Des essais de condensation ont été tentés entre la 6-chloracétyl-N-acétyl-tétrahydroquinoléine (II) et :

1) l'ammoniaque : par trois évaporations successives d'ammoniaque concentrée en présence de petites quantités du produit (II), effectuées dans une capsule de porcelaine sur le bain-marie. Il se forme une croûte rouge, soluble dans le benzène, peu soluble dans l'alcool, qui, séchée à l'étuve, passe au jaune-brun, et qu'il n'est pas possible de cristalliser.

2) la diéthylamine : par chauffage en solution benzénique anhydre d'une mole de produit (II) en présence de deux

moles de diéthylamine, une mole étant destinée à fixer l'acide chlorhydrique formé par la condensation. On sépare effectivement à peu près la quantité calculée de chlorhydrate de diéthylamine. Le produit de condensation est une pâte rouge-brun que je n'ai pu purifier.

3) le sel de potassium du p-toluène-sulfonamide, préparé par l'action d'une solution d'alcoolate de potassium sur le p-toluène-sulfonamide. On retrouve dans l'alcool absolu où s'opère la condensation à peu près la quantité calculée de chlorure de potassium. Mais le produit de condensation rouge fondant entre 180° et 200° n'est pas cristallisable. La distillation sous le vide du produit bien sec amène la formation d'une mousse qui rend la distillation impossible. Les quelques traces de produit qui distillent (12 mm. 250°) sont des huiles odoriférantes, solubles dans l'eau chaude.

4) avec le sel de sodium du p-toluène-sulfonamide, préparé par dissolution de l'amide dans la soude caustique diluée puis par précipitation du sel avec de la soude caustique à 30 %. J'ai essayé la condensation par fusion à 150° pendant 10 minutes du mélange des deux composants en quantité équimoléculaire. On retrouve le chlorure de sodium formé, et le produit de condensation semble être identique au précédent.

Les mêmes essais opérés sur la 6-chloracétyl-tétrahydroquinoléine (III) ont amené la formation de produits analogues sauf qu'ils sont solubles dans l'acide chlorhydrique étendu.

6-Acétyl-quinoléine (VI)

On chauffe en tube scellé à 180° pendant 5 heures, 2 gr. de 6-acétyl-tétrahydroquinoléine (IV) avec 10 gr. d'acétate mercurique dissous dans 10 cm^3 d'acide acétique et 10 cm^3 d'eau. On remarque la formation de mercure au fond du

tube. Par dilution du mélange réactionnel avec de l'eau, il se forme un précipité noir, insoluble dans l'alcool et dont on débarasse la solution en la filtrant. Dans la solution rendue acide avec de l'acide sulfurique dilué, on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré pour en éliminer le mercure. Après filtration, on chasse l'hydrogène sulfuré de la solution par ébullition. On traite ensuite la solution au charbon actif et on la rend alcaline par de la soude caustique. Le passage de la solution acide à la solution alcaline se fait sans apparition d'un trouble, si la solution est par trop diluée. On extrait alors l'amine mise en liberté par l'éther. Très soluble dans l'éther, le benzène, l'alcool, moins soluble dans l'éther de pétrole et la ligroïne, le produit doit être recristallisé après évaporation de l'éther, dans de la benzine p. d'éb. 120°-180°. On obtient ainsi environ 1 gr. de prismes jaunâtres fondant à 75°-76°.

3,084 mgr. subst. ont donné 0,221 cm^3 N_2 (17°, 728 mm.)

C_{11} H_9 O N Calculé N 8,18 %

Trouvé N 8,08 %

Picrate de la 6-acétyl-quinoléine

On peut le former à partir de la solution légèrement sulfurique débarassée des ions mercuriques par l'hydrogène sulfuré, lorsqu'on y ajoute une solution acétique diluée d'acide picrique.

Il est préférable de le former à partir des solutions éthérées d'acide picrique et de 6-acétyl-quinoléine. On peut le recristalliser dans l'eau, dans l'alcool légèrement dilué et dans l'acide acétique. Il fond après recristallisation à 242°.

2,697 mgr. subst. ont donné 0,341 cm^3 N^2 (16°, 728 mm.)

C_{17} H_{12} O_8 N_4 Calculé N 14,00 %

Trouvé N 14,30 %

Oxime de la 6-acétyl-quinoléine

Suivant la manière habituelle, on chauffe au reflux pendant une heure une mole de 6-acétyl-quinoléine, avec deux moles de chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence de six moles d'acétate de sodium en solution alcoolique légèrement diluée. Par dilution, on précipite l'oxime qu'on peut recristalliser dans de l'alcool dilué. P. de f. 168°-169°.

3,518 mgr. subst. ont donné 9,13 mgr. CO_2 et 1,66 mgr. H_2O.

2,968 mgr. subst. ont donné 0,394 cm^3 N_2 (17°, 731 mm.)

C_{11} H_{10} O N_2 Calculé C 70,95 % H 5,41 % N 15,04 %

Trouvé C 70,82 % H 5,28 % N 15,03 %

Déshydrogénation au sélénium de la 6-acétyl-tétrahydroquinoléine

Dans une éprouvette rodée surmontée d'un tube de verre, on chauffe pendant 5 heures au bain de métal, à 280°, un mélange de 1,75 gr. de 6-acétyl-tétrahydroquinoléine (IV) et de 1,6 gr. de sélénium précipité en poudre. Il se dégage de l'hydrogène sélénié. On épuise la masse réactionelle avec de l'éther qu'on traite ensuite au charbon actif.

Après évaporation de l'éther, on se trouve en présence d'une huile odoriférante, à caractère basique, et qui donne en solution acide ou éthérée un picrate assez soluble qu'on recristallise dans l'eau et qui fond à 202°.

Analyse du picrate :

3,712 mgr. subst. ont donné 7,19 mgr. CO_2 et 1,16 mgr. H_2O

Trouvé C 52,86 % H 3,50 %

3,762 mgr. subst. ont donné 7,30 mgr. CO_2 et 1,18 mgr. H_2O

Trouvé C 52,95 % H 3,51 %

2,778 mgr. subst. ont donné 0,362 cm^3 N_2 (22°, 723 mm.)

Trouvé N 14,35 %

Ces résultats ne permettent pas d'établir une formule.

D. — Réductions

6-Quinolyl-phényl-carbinol (VII)

Action du sodium et de l'alcool amylique sur la 6-benzoyl-quinoléine

Dans un ballon de 250 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant fermé par un tube de chlorure de calcium, on dissout 1 gr. de 6-benzoyl-quinoléine dans 60 gr. d'alcool amylique (p. d'éb. 105°-125°). On ajoute à la solution bouillante par trois fois un gr. de sodium. Après dissolution de tout le sodium, on rend acide la solution, et on en extrait à la vapeur d'eau l'alcool amylique. On met l'amine en liberté dans la solution acide par adjonction de soude caustique et on l'extrait à l'éther. On forme le picrate de l'amine réduite, en solution éthérée. Ce picrate est beaucoup plus soluble que celui de la 6-benzoyl-quinoléine et fond après recristallisation dans l'alcool à 188°.

Ce picrate n'est pas assez pur pour l'analyse.

1,8 gr. de picrate recristallisé et fondant à 188° sont agités à chaud avec 200 cm³ de soude caustique à 5 %. La solution refroidie est extraite trois fois à l'éther et la solution éthérée lavée soigneusement avec de l'eau. De la solution éthérée séchée, purifiée au charbon actif et réduite à petit volume, on tire environ 0,7 gr. de produit fondant à 97°-98,5°, et après recristallisation dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole à 99°-100,5°, ou dans un mélange d'éther et de ligroïne à 99°-100°.

3,100 mgr. subst. p. de f. 99°-100° ont donné 9,220 mgr. CO_2 et 1,490 mgr. H_2O.

C_{16} H_{13} O N	Calculé	C 81,67 %	H 5,57 %
	Trouvé	C 81,16 %	H 5,38 %

Ces résultats peu satisfaisants s'expliquent par l'impureté du produit fondant à 100°, ce point de fusion pouvant être amené par recristallisation dans l'alcool dilué à 125°.

Méthode de Meerwein

Le 6-quinolyl-phényl-carbinol se prépare de manière plus avantageuse par l'action de l'isopropylate d'aluminium sur la 6-benzoyl-quinoléine.

Ayant remarqué que l'alcool isopropylique du commerce n'était pas absolu, je l'ai d'abord déshydraté sur de la chaux vive et distillé.

2,5 gr. d'aluminium en semoule, 0,125 gr. de chlorure mercurique et 50 cm^3 d'alcool isopropylique sont chauffés pendant 10 heures au reflux sur le bain-marie, à l'abri de l'humidité. L'aluminium ne se dissout pas complètement. On ajoute directement au mélange d'isopropylate et d'aluminium n'ayant pas réagi, la solution de 10 gr. de 6-benzoyl-quinoléine dans 30 cm^3 d'alcool isopropylique et on distille très lentement avec une colonne *Widmer*, toujours à l'abri de l'humidité, l'acétone formé par la réaction et dont on décèle la présence par la formation de sa 2,4-dinitrophénylhydrazone en solution chlorhydrique. On ajoute de temps en temps de l'alcool isopropylique neuf pour remplacer celui qui distille avec l'acétone. Après deux heures de lente ébullition, le débit d'acétone s'est arrêté.

On rend alors la solution alcoolique fortement alcaline par de la soude caustique et on chasse l'alcool isopropylique à la vapeur d'eau. Dans la solution alcaline surnage une pâte qui

se solidifie par refroidissement, et qu'on traite avec de la soude caustique puis de l'eau bouillante.

On peut dissoudre ce produit sec dans deux fois 75 cm^3 d'éther chauffé au reflux. Dans la première solution, cristallisent par refroidissement 4 gr. de prismes blancs fondant entre 85° et 90°, et des eaux-mères 1,450 gr. de produit fondant entre 80° et 90°. Leur picrate fond entre 185° et 190°.

Dans la deuxième solution éthérée cristallisent 1,4 gr. de grosses plaques incolores fondant à 105° et dont le picrate fond à 190°.

Toutes ces fractions de cristallisation ne donnent pas de très bons résultats d'analyse, mais toutes recristallées dans l'alcool dilué fondent à 127°-128°, et forment une substance chimiquement pure.

En cristallisant la pâte directement dans l'alcool dilué, on obtient, à partir de 10 gr. de 6-benzoyl-quinoléine, 6,5 gr. de produit fondant à 127°-128° et dans les eaux-mères 2,4 gr. de produit fondant entre 115° et 120°.

Le picrate du produit fondant à 127°-128° fond à 190°.

3,720 mgr. subst. p. de f. 127°-128° ont donné 11,09 mgr. CO_2 et 1,81 mgr. H_2O.

2,579 mgr. subst. p. de f. 127°-128° ont donné 0,142 cm^3 N_2 (19,5°, 721 mm.)

C_{16} H_{13} O N	Calculé	C 81,67 %	H 5,57 %	N 5,95 %
	Trouvé	C 81,35 %	H 5,44 %	N 6,10 %

Acétylation du 6-quinolyl-phényl-carbinol

0,5 gr. de 6-quinolyl-carbinol sont traités à ébullition pendant 10 minutes avec 4 cm^3 d'anhydride acétique. La solution est ensuite diluée avec de l'eau à 40 cm^3. On neutralise par de la soude caustique et l'on extrait à l'éther. Après évaporation de l'éther, il se dépose une huile difficilement cristallisable, soluble dans l'acide et dont on fait un picrate en solution alcoolique. On obtient ainsi 0,6 gr. de picrate p. de f.

brut 175°-180° qui, recristallisé dans 40 cm³ d'alcool, fond à 188°. Ce picrate est bien moins soluble dans l'éther, l'alcool et l'acide acétique que celui du produit (VII) fondant à 190°.

3,864 mgr. picrate p. de f. 188°, ont donné 8,04 mgr. CO_2 et 1,27 mgr. H_2O.

2,630 mgr. picrate p. de f. 188°, ont donné 0,265 cm³ N_2 (20°, 721 mm.)

C_{24} H_{18} O_9 N_4	Calculé	C 56,92 %	H 3,58 %	N 11,06 %
	Trouvé	C 56,78 %	H 3,68 %	N 11,14 %

6-Benzoyl-tétrahydroquinoléine (VIII)

5 gr. de 6-benzoyl-quinoléine purifiée par chromatographie de sa solution benzénique sur de l'oxyde d'aluminium sont dissous dans 50 cm³ de méthanol et agités dans une atmosphère d'hydrogène pur à pression et à température ordinaires, en présence d'un gramme et demi de nickel de *Raney* fraîchement préparé. Lorsqu'environ 2 litres et demi d'hydrogène ont été absorbés, dans la solution jaune au début et devenue par la suite de plus en plus verte apparaissent des cristaux. On arrête l'hydrogénation, filtre la solution alcoolique chaude sur un filtre en silicate, lave soigneusement le nickel de *Raney* à l'alcool et réduit les solutions alcooliques à petit volume. Par refroidissement, il se précipite environ 3,5 gr. de cristaux jaunes fondant à 109° et après trois cristallisations dans l'alcool à 113°-114°. Les eaux-mères fournissent des huiles mais ne contiennent plus de produit de départ, lequel serait facilement reconnaissable à son picrate.

3,749 mgr subst. p. de f. 113°-114° ont donné 11,11 mgr. CO_2 et 2,13 mgr. H_2O.

3,208 mgr. subst. p. de f. 113°-114° ont donné 0,173 cm³ N_2 (20,5°, 718 mm.)

C_{16} H_{15} O N	Calculé	C 80,98 %	H 6,37 %	N 5,90 %
	Trouvé	C 80,87 %	H 6,36 %	N 5,93 %

6-Benzoyl-N-benzoyl-tétrahydroquinoléine (IX)

On agite pendant 10 minutes un mélange de 1,5 gr. de produit (VIII), de 3 cm³ de chlorure de benzoyle et de 40 cm³ de soude caustique à 10 %. On détruit ensuite l'excès de chlorure de benzoyle en chauffant le mélange à ébullition. Après refroidissement, on lave le précipité au carbonate de sodium, à l'eau, et on le cristallise deux fois dans 80 cm³ d'acide acétique à 50 %. On obtient ainsi 1,7 gr. de belles aiguilles blanches fondant à 131°, solubles dans le benzène, l'alcool et l'acide acétique, moins solubles dans l'éther, peu solubles dans la ligroïne, insolubles dans l'acide chlorhydrique 2 n à chaud.

4,622 mgr. subst. ont donné 0,174 cm³ N_2 (20,5°, 719 mm.)

C_{23} H_{19} O_2 N Calculé N 4,10 %

Trouvé N 4,14 %

6-Benzoyl-N-acétyl-tétrahydroquinoléine (X)

On chauffe au reflux pendant 15 minutes 0,5 gr. de 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine dans 4 cm³ d'anhydride acétique. La teinte jaune pâlit puis disparaît. On verse la solution chaude dans 20 cm³ d'eau. Il se dépose une huile qui cristallise dans un peu d'alcool. Après recristallisation dans l'alcool dilué, on obtient 0,4 gr. de cristaux en plaques blanches fondant à 96°-97°.

4,670 mgr. subst. ont donné 0,223 cm³ N_2 (19°, 718 mm.)

C_{18} H_{17} O_2 N Calculé N 4,98 %

Trouvé N 5,28 %

6-Benzoyl-N-nitroso-tétrahydroquinoléine (XI)

On dissout 0,5 gr. de 6-benzoyl-tétrahydroquinoléine dans 20 cm³ d'acide chlorhydrique dilué. Cette solution est traitée

par un léger excès de nitrite de sodium dissous dans l'eau. Elle se trouble aussitôt et un produit se précipite qu'on cristallise dans l'alcool. On obtient ainsi 0,2 gr. de produit nitrosé fondant à 119°-121°.

3,782 mgr. subst. ont donné 10,01 mgr. CO_2 et 1,74 mgr. H_2O.

2,728 mgr. subst. ont donné 0,253 cm^3 N_2 (18°, 723 mm.)

$C_{16}H_{14}O_2N_2$	Calculé	C 72,16 %	H 5,30 %	N 10,52 %
	Trouvé	C 72,23 %	H 5,15 %	N 10,35 %

6-Benzyl-tétrahydroquinoléine (XII)

On agite dans une atmosphère d'hydrogène pur à température et pression ordinaires, la solution de 1 gr. de 6-quinolyl-phényl-carbinol (VII) fondant à 127°-128° dans 30 cm^3 de méthanol en présence de 0,5 gr. de nickel de *Raney* fraîchement préparé. Après absorption d'environ 500 cm^3 d'hydrogène, on arrête l'hydrogénation, filtre la solution alcoolique et évapore le méthanol. Trois essais de réduction opérés sur 1 gr. de produit (VII) ont donné régulièrement 0,75 gr. d'une huile incolore qui cristallise facilement et fond à 48°-49°. Après deux cristallisations dans l'alcool dilué, on obtient des cristaux en plaques blanches fondant toujours à 48°-49°.

3,778 mgr. subst. ont donné 11,90 mgr. CO_2 et 2,58 mgr. H_2O

2,720 mgr. subst. ont donné 0,156 cm^3 N_2 (17°, 714 mm.)

$C_{16}H_{17}N$	Calculé	C 86,05 %	H 7,67 %	N 6,27 %
	Trouvé	C 85,96 %	H 7,64 %	N 6,34 %

La 6-benzyl-tétrahydroquinoléine donne un chlorhydrate peu soluble, de fines aiguilles fondant à 192°-193°, et, en solution alcoolique très diluée, un picrate fondant à 135°.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Remfry et H. Decker — B. 41. 1008. (1908)
2. E. Besthorn — B. 41. 2002. (1908)
3. A. Kaufmann, H. Peyer et M. Kunckler — B. 45. 3090. (1912)
4. J. Howitz et O. Köpke — A. 396. 38. (1913)
5. J. Howitz et J. Philipp — A. 396. 28. (1913)
6. O. Stark — B. 42. 715. (1909)
7. E. Hinz — A. 242. 323. (1887)
8. R. Geigy et W. Kœnigs — B. 18. 2406. (1885)
9. K. Matsumara — Am. Soc. 52. 4433. (1930)
10. C. Engler et P. Rosumoff — B. 24. 2527. (1891)
11. R. Wolffenstein et F. Hartwich — B. 48. 2043. (1915)
12. W. Borsche et H. Groth — A. 549. 238. (1941)
13. A. Reissert — B. 38. 1610. (1905)
14. H. Rupe — Helv. 20. 209. (1937)
15. H. Rupe — Helv. 22. 1241. (1939)
16. H. Rupe — Helv. 30. 921. (1947)
17. E. Späth et H. Spitzer — B. 59. 1477. (1926)
18. H. Meyer — M. 22. 109. (1901)
19. E. Besthorn — B. 41. 2003. (1908)
20. A. Ablov — Bl. (5.) 4. 1224. (1937)
21. F. Kunckell et E. Vollhase — B. 42. 3196. (1909)
22. F. Kunckell — C. 1910. II. 660
23. F. Kunckell et E. Vollhase — B. 42. 3198. (1909)
24. F. Kunckell — Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 20. 283. (1910)
25. J. Ziegler — B. 21. 863. (1888)
26. J. Lindner — M. 42. 423. (1921)
27. E. Bamberger — A. 257. 25. (1890)
28. H. Rupe — Helv. 3. 75. (1920)
29. A. Wischnegradsky — B. 13. 2400. (1880)
30. B. K. Nandi — C. 1941. II. 753
31. S. Gabriel — B. 41. 1128. (1908)
32. A. Wischnegradsky — B. 12. 1481. (1879)

33. A. Wischnegradsky B. **16** 728. (1883)
34. E. Bamberger et P. Wulz B. **24.** 2066. (1891)
35. E. Bamberger et F. Lengfeld B. **23.** 1142. (1890)
36. W. Kœnigs B. **14.** 100. (1881)
37. E. Bamberger et F. Lengfeld B. **23.** 1143. (1890)
38. M. Padoa et A. Carughi C. **1906.** II. 1011
39. G. Darzens Bl. (4). **3.** 403. (1908)
40. W. Ipatiew B. **41.** 992. (1908)
41. W. Ipatiew Bl. (4). **6.** 1105. (1909)
42. A. Skita et W. A. Meyer B. **45.** 3593-3594. (1912)
43. W. Hückel et F. Stepf A. **453.** 173. (1927)
44. P. Sabatier et Murat C.R. **158.** 309. (1904)
45. J. v. Braun, A. Petzold et J. Seemann B. **55.** 3780. (1922)
46. R. Escourrou Bl. (5). **5.** 1195. (1938)
47. H. Adkins Am. Soc. **56.** 2425. (1934)
48. A. Klages et P. Ollendorff B. **31.** 999. (1898)
49. E. Bamberger et S. Wiliamson B. **27.** 1465. an. m. l. (1894)
50. E. Bamberger B. **22.** 354. (1890)
51. F. K. von Norwall B. **28.** 1638. (1895)
52. H. Lund B. **70.** 1521. (1937)
53. M. Delépine et A. Horeau Bl. (5). **4** A. 31. (1937)
54. R. Schröter Ang. Ch. **54.** 254. (1941)
55. L. Clarke et G. Esselen Am. Soc. **33.** 1137. (1911)
56. G. Esselen et L. Clarke Am. Soc. **36.** 322. (1914)
57. A. H. Cook, I. M. Heilbronn et L. Steiger C. **1944.** I. 994
58. Vanzetti et Gazzabin G. **46.** 1.150. (1916)
59. M. Ehrenstein et W. Bunge B. **67.** 1716. (1934)

CURRICULUM VITAE

André Pugin, d'Echarlens (Gruyère), né le 5 janvier 1922 à Romont, de feu Jules Pugin, gérant de banque et de feu Marie-Rose, née Guillaume.

Après avoir suivi les classes primaires et les quatre premières années de gymnase à Romont, je continuai mes études classiques au Collège de St-Maurice puis au Collège St-Michel à Fribourg où je passai mon baccalauréat ès lettres.

En automne 1941, je m'immatriculai à l'Université de Fribourg pour me vouer à l'étude des sciences et en particulier de la chimie. En 1945, je fus nommé sous-assistant, et en 1946, assistant à l'Institut de chimie de l'Université de Fribourg.

Je suivis les cours et exercices pratiques de Messieurs les Professeurs de Diesbach, Chardonnens, Giovannini, Weber, Schuler, Dessauer, Halbig et Pfluger.

:: Imprimerie "ALSATIA" Mulhouse ::
Dép. lég. IVme trim. - No d'Impr. 2964